

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-219939

(43)公開日 平成 6 年(1994) 8 月 9 日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|--------|--------|---------|--------|
| A 6 1 K | 9/28 | Z | 7329-4C | |
| | 31/425 | | 7431-4C | |
| | 47/26 | B | 7433-4C | |
| | 47/34 | B | 7433-4C | |
| | 47/38 | D | 7433-4C | |

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-242361

(22)出願日 平成 3 年(1991) 8 月29日

(31)優先権主張番号 5 7 5 4 6 5

(32)優先日 1990年 8 月30日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 591024694

マクニール・ピーピーシー・インコーポ
レーテッド

MCNELL-PPC, INCORPOR
ATED

アメリカ合衆国ニュージャージー州08850
ミルタウン・パンリユアベニュー (番地
なし)

(72)発明者 エドワード・ジェイ・ロシュ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19034・パ
オリ・ホーソンプレイス1849

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 咀嚼可能な製薬錠剤調製のための回転造粒及び味覚遮蔽被覆加工

(57)【要約】

【構成】 咀嚼可能な医薬錠剤は、回転造粒物が医薬、例えばファモチジン、結合剤、例えばポリビニルピロリドン及び担体、例えばラクトースの造粒混合物から造られ、回転造粒物がセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはその混合物とポリビニルピロリドンによつて被覆加工されることによつて得られる医薬の被覆加工回転造粒物及びそのような錠剤を製造する方法及びそのような被覆加工回転造粒物に用いる医薬を味覚遮蔽する方法によつて製造される。

【効果】 活性成分の味覚が遮蔽された錠剤が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 圧縮被覆加工された回転造粒物から成り、該被覆加工顆粒はそれぞれ結合剤及び担体物質と共に回転造粒されセルロースアセテート (Cellulose acetate) セルロースアセテートブチレート (cellulose acetate butyrate) または両者の混合物とポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone) とのポリマー混合物によつて被覆加工された医薬であることを特徴とする咀嚼可能な錠剤。

【請求項2】 ファモチジン (famotidine)、ポリビニルピロリドン及びラクトースから成ることを特徴とする回転造粒組成物。

【請求項3】 医薬、結合剤及び担体の回転造粒組成物を調製し、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはその両者の混合物とポリビニルピロリドンによつて医薬回転造粒組成物を被覆加工し、及び被覆加工した医薬回転造粒組成物を賦形剤と共に圧縮し咀嚼可能な錠剤を形成する工程から成ることを特徴とする咀嚼可能な医薬錠剤を調製する方法。

【請求項4】 医薬をポリビニルピロリドン及びラクトースと共に回転造粒し、回転造粒医薬組成物を味覚遮蔽効果のある量のセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはそれらの混合物とポリビニルピロリドンによつて被覆加工することを特徴とする味覚遮蔽医薬のための方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の分野】 本発明は活性成分の味覚が遮蔽された錠剤に関する。特に、活性成分の味覚遮蔽は活性物質を結合剤及び担体物質と共に回転造粒し、かかる回転造粒物を味覚遮蔽用のポリマー剤皮で被覆加工することによつてなされる。

【0002】

【発明の背景】 経口投与される医薬は液体溶液、乳濁液、または懸濁液のような多くの形状、またはカプセルまたは錠剤のような固体状で患者に与えられる（ここで用いる「錠剤」という用語はカプレット (caplets) を含むあらゆる形の圧縮された固体投与形状を意味する）。錠剤またはカプセルの形状で投与される医薬は通常全体が吞込まれる。

【0003】 従つて、活性成分のしばしば不快な味は医薬が口腔内にある短時間の間にその味がはつきりするのを防止する一時的な方法を除いて医薬を処方する際には考慮される必要はなかつた。そのような方法とは錠剤を適当に薄く素早く溶ける剤皮といった一時的なもの、ゼラチンカプセル状のものを利用すること（カプセルのゼラチン外皮はカプセルが吞込まれるまでその活性成分を内部にとどめる）、または単に錠剤を強固に圧縮し口腔内にあるときの短時間の間、崩解し始めないようにする方法が含まれる。子供、老人及び多くの他の人々が錠剤

全体及びカプセルでさえ吞み込むには支障がある。従つて、投与される投薬が極く小さい錠剤またはカプセルにならない場合、全体を吞み込めるように作られた錠剤またはカプセルに加えて、液体状または咀嚼可能な固体状のどちらかの医薬を提供することが望まれる。たとえ医薬が液体として処方されていても、液体医薬供給物を携えることに対するような付加的な便利さのため咀嚼可能な固体形状物（すなわち錠剤）を提供することがまた望まれる。

【0004】 咀嚼可能な錠剤形状物に関する一般的な問題はしばしば咀嚼中にはつきりする活性成分の不快な味覚にある。ある場合では、咀嚼時に活性成分の味を単に圧倒させるために錠剤中に香味成分を添加することによつて錠剤中の活性医薬の味覚を圧倒させることができる。例えば、子供用アスピリンにその例があり、投与量が少ないため医薬の味を遮蔽するのに必要な香味剤の量は錠剤が不適当に大きくなつてしまうほど多くなくてすむ。市販のアセトアミノフェン（アセチルパラアミノフェノールまたは「APAP」）の子供用錠剤に関しては異なる方法がとられており、APAPはエチルセルロースで被覆加工された顆粒状である。錠剤の圧縮時におけるエチルセルロースの剤皮の崩解及び咀嚼時における剤皮の崩解があるにもかかわらず錠剤が口腔内にあるときにはAPAPの大部分は被覆加工によつて遮蔽されている（それゆゑ味覚には寄与しない）。

【0005】 APAPは剤皮からの透過（エチルセルロースは水溶液中では可溶性ではないが水は剤皮を透過する）及び剤皮が崩解した顆粒物から生物的に得られるようになる。

【0006】 1989年7月25日発行の米国特許第4,851,226では咀嚼可能な医薬錠剤が開示されており、その活性成分の顆粒はセルロースアセテートまたはセルロースアセテートブチレートとポリビニルピロリドンとの混合物で直接被覆加工されている。このように製薬学的活性物を本ポリマー混合物によつて直接的に被覆加工することはある種の応用、例えばなめらかで均一サイズの活性粒子の味覚遮蔽に用いられているが、ファモチジンのような生顆粒が小さく形が不ぞろいな活性組成物には低い溶解度及び味覚遮蔽効果のため用いることができないことが見出されている。

【0007】 1984年8月4日に出願された米国特許出願第389,645では全組成物に対する重量比で約88から約97.5%の医薬、約2から約10%のポリビニルピロリドン (PVP) 及び約0.5から約2%のラウリル硫酸ナトリウム (SLS) の回転造粒混合物から成る咀嚼可能な医薬組成物を開示している。さらなる態様においてはヒドロキシエチルセルロース (HEC) またはヒドロキシエチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の混合物の剤皮がこれらの回転造粒された粒子に添加されている。HEC及び

HEC/HPMC被覆加工によつて(低PHにおいて)水溶性が低いイブプロフェン(ibuprofen)を含有する活性成分について許容される生物学的効力が見られるものの優れた味覚遮蔽効果が得られている。1990年5月23日に提出された未決定の米国特許出願シリーズ第528,003では味覚遮蔽し及び/または維持しながら遊離する剤皮としてセルロースアセテート及び/またはセルロースブチレートと水溶性ヒドロキシプロピルセルロースのポリマー混合物から成る活性医薬の剤皮から成る咀嚼可能な医薬を開示している。U.S.S.N.389,645及び528,003に開示されている回転造粒及び/または被覆加工方法は味覚遮蔽及び医薬の溶解が良好な状態で粒子になめらかな被覆加工をすることが困難なためファモチジンのような小さく不ぞろいな形の活性組成物の顆粒に対しては適応できない。

【0008】本発明はファモチジンのような不ぞろいな形をした生顆粒組成物に対して適応する場合他の既知の剤皮混合物より味覚遮蔽、溶解及び生物学的摂取の速度のバランスが良好である。活性医薬の造粒及び被覆加工方法の発見に向けられている。

【0009】

【発見の要約】ここに態様が明らかにされ、全てが記載されているように、本発明は全回転造粒物に対する重量比で約4から10%の結合物質、約10から94%の担体物質及び約2から85%の活性物質から成る回転造粒組成物及びセルロースアセテート(CA)またはセルロースアセテートブチレート(CAB)のうちひとつまたは両者とポリビニルピロリドン(PVP)の好ましくはCA及び/またはCAB:PVPの比が約95:5から60:40、好ましくはCA:PVPが約80:20である混合物のポリマー剤皮とから成る医薬を提供する。発明の好ましい態様においては、被覆加工した回転造粒医薬は咀嚼可能な錠剤に含まれる。さらに好ましい態様においては、被覆加工した医薬はファモチジン(famotidine)、ロペルアミド(loperamide)、シメチジン(cimetidine)及びラニチジン(ranitidine)から成る群から選んだ医薬、より好ましくは粒子サイズが約5から75ミクロンの範囲にあるファモチジンであることを特徴とする。医薬は好ましくはPVP、デンプンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから成る群から選んだ結合剤、より好ましくは粒子サイズが50から150ミクロンのPVP及び微粒子サイズのラクトース、フルクトース、マンニトール、シユークロース、デキストロース、マルトデキストリン、糖剤用の砂糖またはそれらの混合物、より好ましくは実質的に球形の造粒物を作るために5から75ミクロンの粒子サイズを持つラクトースのような担体組成物と回転造粒する。回転造粒した医薬は被覆加工した粒子の全重量の約10%重量のCA及び/またはCAB:PVP、好ましくはCA:PVP約80:20の混合物で被覆加工される。ポリマー剤皮は好

ましくは被覆加工回転造粒医薬組成物の全重量の約5から20%重量であることを特徴とする。被覆加工した粒子は次に咀嚼可能な錠剤にするために賦形剤及び香味剤とともに錠剤状に圧縮される。

【0010】発明は、また回転造粒粒子の製造工程及び咀嚼可能な錠剤を製造するための回転造粒粒子の利用方法も提供する。

〔発明の詳細な説明〕

【0011】発明はファモチジンの回転造粒物及び被覆加工したファモチジンの回転造粒物から成る咀嚼可能な錠剤の調製という最も好ましい態様として明確に記載される。ファモチジンは胃腸分泌阻害及び潰瘍治療に用いられるヒスタミン₂受容体の拮抗物質である。被覆加工しないファモチジンは口腔との適当な障壁分離及び遮蔽がないため不快あるいは苦い味である。本発明の組成物、工程、及び方法の他の好ましい態様についてもここに詳しく言及する。

【0012】発明の好ましい態様に従つて医薬好ましくは生ファモチジンの顆粒、PVP及びラクトースを水と回転造粒し球形に近い造粒粒子を製造する。これらの回転造粒粒子は好ましくは約150から400ミクロンの大きさの範囲である。

【0013】回転造粒物は好ましくは約2から85%重量の生ファモチジンと約4から10%重量のPVP及び約10から94%重量のラクトースを混合することによつて形成される。重量パーセントは全回転造粒組成物に対する重量である。回転造粒及びそれに続く流動床被覆加工の好ましい工程の詳細は実施例の節に規定されている。好ましい方法はさらに以下に与えられている。ジョーンズ D.M.(Jones, D.M.)「流動床工程において考慮すべき因子」(“Factors to Consider in Fluid-Bed Processing”)ファルマシューティカル テクノロジー (Pharmaceutical Technology) 1985年4月、50-63ページ、及びジャガー、K.F.(Jager, K.F.)ら、「回転流動床造粒器における集積に対する物質挙動の効果」(“Effect of Material Motion on Agglomeration in the Rotary Fluidized-Bed Granulator”)、ドラッグス メイド イン ジャーマニー (Drugs Made in Germany) 第25巻、61-65ページ(1982)。これらの論文の全体の開示はここに参考として編入されている。発明に従う回転造粒によつて製造されファモチジン、PVP及びラクトースから成る顆粒物はほぼ球状であり、以下ここでは「回転造粒物」と呼ぶことにする。

【0014】回転造粒器床中で回転することによつて回転造粒物が形成される時、顆粒混合物が固められるかまたは濃縮されることによつて回転造粒物は強度を増す。ファモチジン回転造粒物は崩解することなく流動床被覆加工工程に耐えうるすぐれた統合性及び充分な強度を持つ。崩解した粒子はサイズがより小さく、次の被覆加工段階で簡単には被覆加工されないため崩解に対するこの

抵抗性は有利な点である。適切に被覆加工されていないより小さいサイズの粒子は混合物が全体として劣った味になってしまうため被覆加工による味覚遮蔽効果がそこなわれる。さらに、小さいサイズの粒子は集積し、次につづく流動床被覆加工操作の妨げとなりがちである。不ぞろいな形の生フアモチジン顆粒は第1図に図示されている。この生顆粒の不ぞろいで小さい粒子サイズは直接被覆加工するのに望ましくない。というのはそのような小さい粒子は被覆加工されないかまたは不ぞろいな形の粒子はその顆粒の全表面を完全に覆うのにより多くの剤皮を必要とするからである。このような多量でむらのある被覆加工は溶解度及び味覚遮蔽特性が劣ることになる。本発明に従つて、簡単に被覆加工されその上味覚遮蔽及び溶解特性が良好である球状粒子、第2図参照、をフアモチジンとラクトース及びPVPの回転造粒によつて製造することが見出されている。第3図は発明に従う被覆加工した回転造粒物を図示する。

【0015】PVPまたはポビドン (povidone) は造粒工程において結合剤として作用する。結合剤としてPVPを用いると顆粒に良好な物理的強度が与えられる。この点においてPVPはセルロースポリマーのような他の結合剤よりもすぐれているが、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはデンプンのような他のポリマーも用いられる。

【0016】ラクトースは顆粒体にかさとなめらかさを加える担体であり、水にわずかにしか溶けないフアモチジンの遊離速度及び溶解度を増加させる。ラクトースに替わる他の有用な担体物質としては例えばフルクトース、シロークロース、デキストロース、糖剤用の砂糖及びマルトデキストリンのような他の糖類がある。担体物質は表面間隙を充填し、回転造粒物をなめらかな表面とするために好ましくは5から75シクロンの範囲の微粒子サイズでなければならない。さらに微結晶性セルロースがそのような担体物質に混合され、回転造粒物中に組み入れられる。微粒子サイズの微結晶性セルロースはそのような物質の約5-20%の範囲でそのような担体物質に添加され、回転造粒物の強度を増加させる。

【0017】発明の組成物及び工程の好ましい態様においては、医薬、好ましくは回転造粒状のフアモチジンは結合剤及び担体成分とともにCA及び／またはCAB/PVPポリマーの混合物で被覆加工される。被覆加工された回転造粒物は香味剤、増量剤、賦形剤、その他の成分とともに錠剤状に圧縮される。(ここで用いられているように「回転造粒物」という用語は個々の回転造粒粒子のことである。)セルロースアセテート及びセルロースアセテートブチレートは水に全く溶けない有機溶媒には可溶性である。それらは口腔内では溶けず、口腔内で処理され普通に咀嚼する場合、効果的に元のままであり、十分に強いいため良好な味覚遮蔽特性を持つ。しかしながら、単独で利用する場合CA及び／またはCABに

よる被覆加工では咀嚼した錠剤を吞込んだ後、活性成分の適度な生物学的効力が得られない。求められる生物学的効力を得るために、ポリビニルピロリドン (PVP) を剤皮混合物に添加する。

【0018】PVPは水及び有機溶媒の両者に対して可溶性ポリマーである。PVPの水溶性によつて胃腸 (GI) 管において被覆加工された活性医薬の生物学的効力が得られる。被覆加工された顆粒を吞込むと、被覆崩解による透過によつて活性医薬は生物学的効力を持つようになる。無傷の被覆を通して透過するのであるが、水溶性のPVPの溶解により有孔となり、被覆が崩解してそれが助長される。CA及び／またはCAB:PVPポリマー混合物はまた錠剤を圧縮し、そして口腔内で咀嚼する力に対して剤皮が耐えうるような生成物において利点となる良好な物理的柔軟性を備えている。CA及び／またはCABとPVP剤皮の割合が充分大きいと、錠剤を圧縮し口腔内で咀嚼する際、フアモチジンの不快な味覚が効果的に味覚遮蔽され、フアモチジン回転造粒物は効果的にそのままの状態にある。「効果的にそのままの状態」という用語は剤皮が医薬の味と香味を完全に遮蔽するという意味である。この味覚遮蔽によつて多量でかさの大きい香りの強い香味剤を必要とすることなく、医薬の不快な香味が効果的に遮蔽される。

【0019】CA及びCABは水にあまり溶けなく、もしくは全く溶けなく有機溶媒溶液から供給するのがより便利のため、被覆加工した顆粒を製造する際PVPの有機溶媒中における可溶性によつてCAまたはCABの混合がしやすくなる。

【0020】PVPとCA及び／またはCABは有機溶媒中において、好ましくはアセトン/メタノール混合物中において透明で融和した溶液となり、これは製薬学的被覆加工に適している。CA及び／またはCABとPVPの混合物によつて吞込んだ後、胃腸管において活性医薬の迅速なまたは持続する生物学的効力のどちらかに加えて、口腔内で咀嚼する際の良好な味覚遮蔽に必要なバランスが与えられる。一般的にCA及び／またはCABのPVPに対する比は約95:5から60:40の範囲にあり、好ましい剤皮はCA:PVP約80:20である。

【0021】被覆加工した顆粒は医薬の回転造粒物を流動床被覆加工操作においてポリマーの有機溶媒溶液で被覆加工することによつて製造される。剤皮ポリマーの有機溶媒溶液を調製するために巾広い種類の有機溶媒が用いられる。例えば、好ましい溶媒はアセトン-メタノールであるが、塩化メチレン-メタノール (例えば9:1)、アセトン-酢酸エチル、トルエン-エタノールその他を含む他の溶媒系も用いられる。

【0022】ポリマーは溶媒中に溶解し、次にポリマー溶液は流動床被覆加工器を用いて、フアモチジン回転造粒物または他の医薬活性成分または成分の混合物の上に

塗布される。医薬顆粒の床に（加熱した）空気を通過させ、流動状態にし、2種類のポリマーの溶媒溶液を流動床にスプレーし、それによって回転造粒物が被覆加工される。床を通過する空気は被覆加工された回転造粒物を乾燥させるため、乾燥被覆加工顆粒が得られる。被覆加工された顆粒を次に種々の賦形剤、香味剤及び着色剤と混合し、咀嚼可能な錠剤を製造する。

【0023】乾燥剤皮は通常被覆加工回転造粒物の全乾燥重量の約5-20%を構成する。個別的に望まれる剤皮と医薬の正確な割合は常用実験で決定される。剤皮の量は意図する適応と製造物の望まれるかさによって変化する。咀嚼可能な錠剤は口腔内における咀嚼によって錠剤の大きさが小さくなるため呑込む錠剤より大きなサイズであつてもよい。遊離を持続し、またはより良好な味覚組成物を得るためには剤皮の割合を大きくする。本発明の錠剤で2種類あるいはそれ以上の医薬を用いる場合、1つの医薬を他方より遅く遊離させるためには剤皮を変える。このことは消化管の異なる部分でより効果的に遊離するかまたは相互干渉またはその他不適合性を避けるために消化管において別々の場所でより良好に遊離する医薬を併用して服用する際特に有利である。さらに、同一の医薬に異なる組成及び量の被覆加工を行い医薬の一部は持続的に遊離させ、医薬の他の部分はすぐに遊離させ、経時的に至適な服用を行うことができる。至適な経時的服用は必要とされている個々の医薬及び医学的必要性によってなされる。このような経時的な服用を行うために用いられる剤皮物質の正確な割合は日常実験によって決定される。

【0024】通常の通り、溶媒溶液中のポリマーの割合は重量パーセントで好ましくは約5から14、より好ましくは約5から10、最も好ましくは約10であり、それは工程のパラメーターによる。實際上、CA及び／またはCABとPVPポリマーの混合物が5%以下の濃度では被覆加工工程が過度に長くなり、14%以上の濃度では濃縮溶液をスプレーする際に支障をきたす。

【0025】被覆加工した回転造粒物の正確なサイズは、決定的なものではないことが見出されているが、被覆加工した顆粒は150から400ミクロンの範囲のサイズであることが好ましい。粒子サイズが150ミクロン以下では被覆加工するのが困難であり、粒子サイズが400ミクロン以上では最終製造物中に望ましくない粗粒子ができてしまう。一般的に、同一のサイズの粒子は混合しやすく、服用形態が均一となる。

【0026】ファモチジンに加えて、発明に従つて味覚遮蔽の必要な他の固体でかさが小さい低水溶性の医薬が利用できる。例証として添えた実施例にはロペルアミド（loperamide）、シメチジン（cimetidine）及びラニチジン（ranitidine）、それらの製薬学的に好ましい塩及びそれらの混合物がその他の医薬とともに挙げられている。ここにある医薬に関する立証はそれらの製薬学的に

好ましい塩にも同様に適応できる。さらに、発明の被覆加工によって投薬前（例えば貯蔵中）またはその後不合同性のある医薬混合物に対して活性のある投与形態がとれるという都合のよい方法が与えられる。

【0027】発明に従う医薬の回転造粒物の被覆加工の説明をした好ましい方法がここに簡単に記載され、次に続く実施例の節でより詳細にそれが与えられている。回転造粒状の医薬は好ましくは流動床被覆加工器に置かれ、暖い空気流によって流動化する。空気の温度はほとんど決定的でないことが見出されており、中広い範囲にわたつて変えることができるが、温度は医薬顆粒の分解、焼結または融解の原因となるくらい高くしてはいけないということに気をつけなければならない。ファモチジン回転造粒物を被覆加工する場合、製造温度は約35℃から50℃に維持する。空気の流速は顆粒が流動するように調整する。用いる特定の設備、顆粒の電荷のサイズ、個々の顆粒のサイズ、顆粒の見かけの比重のような要因及び流動床被覆加工の技術分野における技術者に知られている他の要因によって、その流出が変化する。

【0028】医薬を流動させた後、ポリマー溶液を底部、上部または接線スプレーから流動床にスプレーする。床部を通過する空気流は被覆加工中に残っている溶媒の量が大きく減少するまで続ける。回転造粒物は剤皮溶液が医薬の顆粒にスプレーされた後、極く短時間内に触感として実質的に乾燥する。それは場合によっては数秒のことである。被覆加工用の溶媒容積が望まれるレベルまで減少したことを確認するのに必要な全乾燥時間は長時間であり、それは用いた溶媒、空気の温度、バッチのサイズ、及びその他によつて異なる。日常実験によつて個々の場合における適当な空気の温度及び流動床被覆加工器中での必要な全時間が十分に決定される。

【0029】発明はここに実施例によつて説明される。実施例は本発明の見識を限定するものではなく上述の詳細で一般的な記述とともに読まれるものであり、本発明にさらなる理解と発明の回転造粒組成物及び咀嚼可能な医薬錠剤を調製する方法の概要を与える。

【0030】

【実施例】以下の実施例は被覆加工した医薬顆粒を代表的な研究室規模で調製するための成分及びその割合を示す。用いる物質は以下のとおりである。

【0031】ファモチジン—粒子サイズが約5から75ミクロンの間にある顆粒状。

【0032】PVP—粒子サイズが約50から150ミクロンである白色粉末状。

【0033】CA—白色粉末状。

【0034】ラクトース—粒子サイズが5から75ミクロンの間にある白色からクリーム色の粉末。

【0035】用いた被覆加工方法は例えばジョーンズ、D.M. (Jones, D.M.) 「流動床工程において考慮すべき因子」 ("Factors to Consider in Fluid-Bed Proce

ssing”)ファルマシューティカル テクノロジー (Pharmaceutical Technology) 1985年4月において開示され、回転造粒方法は例えばジャガー、K.F. (Jager, K.F.) ら、「回転流動床造粒器における集積に対する物質挙動の効果」(“Effect of Material Motion on Agglomeration in the Rotary Fluidized-Bed Granulator”)、ドラッグス メイド イン ジャーマニー (Drugs Made in Germany)、第25巻、61-65ページ(1982)に教示されており、これらはここに参考として編入されている。「全剤皮」という用語は被覆加工した回転造粒生成物において被覆加工されていない回転造粒物に対する剤皮の割合のことであり、「ポリマー溶液」の濃度とは有機溶媒溶液中のポリマーの割合、及び「全バッチ」とは医薬と剤皮の重量のことである。

【0036】実施例I

ファモチジンの回転造粒/被覆加工。

【0037】回転造粒 5kgのファモチジン、2kgのPVP (K29/32-平均分子量-のグレードのポビドン) 及び33kgのラクトース微粉を回転造粒器のボール中で混合する。ローター速度500 RPMで水(約7kg)をスプレーすることによって回転造粒する。ローター速度を250 RPMに落ちた後生成物温度が30-35°になるまで回転造粒粒子を乾燥させる。

【0038】粒子被覆加工 回転造粒段階で生成した粒子をウースター被覆加工 (Wurster Coating) 装置で被覆加工する。ポリマー剤皮溶液は10%重量のセルロースアセテート398-10 (アセチル含有量39.8%で10秒の粘度) の溶液及びPVP (K29/32-平均分子量-のポビドン) から成りCA:PVPの比は80/20である。用いる溶媒はアセトン/メタノールの80/20混合物である。10%重量のポリマーを粒子に添加する。被覆加工段階中は生成物の温度を約41°C (106°F) に維持する。

【0039】実施例II

5kgのファモチジンに替ってロベルアミド1kg、及

びラクトースの量を37kgに増量することを除いて実施例Iの方法を行う。

【0040】実施例III

実施例IIIで用いる数種の成分の機能及びそれらの代表的な代替物は以下のとおりである。

【0041】マンニトールはデキストロース、フルクトース、ソルビトール、圧縮砂糖及び/またはラクトースで代替される甘味剤である。

【0042】微結晶性のセルロースは結合剤として用いられ、アルジン酸、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、PVP、またはデンプンのような他の結合剤で代替される。

【0043】アスパルテーム (aspartame) はサツカリン (saccharin) のような他の甘味剤で代替される人工甘味剤である。

【0044】ステアリン酸マグネシウムは潤滑剤である (錠剤圧縮工程中に用いる染料壁及び穿孔機を潤滑にする)。それはタルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ロイシン、グリセライド、ステアシルフマル酸ナトリウムなどで代替できる。

【0045】人工及び天然香味剤は通常用いる人工及び天然香味剤及びバニラ、グレープ、ペパーミント、オレンジ、チエリー及び/またはミドリハツカ香料のような香味促進剤及び通常用いる香味促進剤または甘味剤である。

【0046】咀嚼可能な錠剤の調製

以下に示す成分をふるい分け、乾燥混合し、標準的な方法によって圧縮しそれぞれ385mgの重さのまるい (ディスク型) 咀嚼可能な錠剤とする。10重量パーセントのCA:PVP 80:20の剤皮を含む実施例Iの方法に従って調製した被覆加工回転造粒物のそれぞれの錠剤は錠剤当たり10mgの活性ファモチジンを含む。

【0047】実施例IV

【0048】

【表1】

| 成分 | mg/錠剤 | |
|--------------------------------|-------|-----------|
| ファモチジン、VSP | 10 | |
| ポビドン VSP (K29-32) (造粒用) | 3.94 | |
| ラクトース | 64.95 | |
| セルロースアセテート | 6.31 | |
| ポビドン VSP (被覆加工用) | 1.58 | |
| 被覆加工回転造粒物の全量 | 86.78 | |
| 成分及びおよその重量 | mg/錠剤 | バッチ当たり、kg |
| 被覆加工粒子 | 86.7 | 13.005 |
| マンニトール VSP FL 2080 | 259.2 | 38.88 |
| 微結晶性セルロース (例えばアビスセル PH-101) | 30 | 4.50 |
| アスパルテーム | 2.5 | 0.375 |
| プロスウイト粉末(シュガーレス) | 1.2 | 0.1845 |

| | | |
|-----------------|--------|---------|
| ステアリン酸マグネシウム、NF | 3.8 | 0.5775 |
| 香味剤 | 1.5 | 0.2310 |
| 着色剤 | 0.4 | 0.06 |
| 全錠剤重量 | 385 mg | 57.8 kg |

本発明はここで用いた記述、実施例及び示唆によつて制限されず、発見の真意からはずれることなく修正は可能である。例えば付加的な活性剤、種々の香味剤、防腐剤及び他の製薬学的賦形剤を含む他の成分を錠剤に添加できる。本発明はまた、ビタミン、ミネラルまたは他の栄養剤の咀嚼可能な形態にも用いることができる。

【0049】医学的及び製薬学的な利用のため、本発明の組成物及び方法を応用することが、現在及び将来にわたり本技術分野の技術者に知られているような臨床的、医学的及び製薬学的方法及び技術によつて可能となる。それゆえ、本発明は付随する請求項及びその同等文の範囲内に与えられている本発明の修正及び変更を包含するものである。

【0050】本発明の主なる特徴及び態様は以下のとおりである。

【0051】1. 圧縮被覆加工された回転造粒物から成り、該被覆加工顆粒はそれぞれ結合剤及び担体物質と共に回転造粒されセルロースアセテート (cellulose acetate) セルロースアセテートブチレート (cellulose acetate butyrate) または両者の混合物とポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone) とのポリマー混合物によつて被覆加工された医薬であることを特徴とする咀嚼可能な錠剤。

【0052】2. 医薬がファモチジン、ロベルアミド、シメチジン、ラニチジンそれらの塩及びそれらの混合物から成る群から選ばれる第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0053】3. 剤皮混合物の重量比がセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはそれらの混合物対ポリビニルピロリドン95:5から60:40の範囲にある第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0054】4. ポリマー混合物の剤皮が被覆加工顆粒の全重量の約5から20%重量であることを特徴とする第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0055】5. 回転造粒物が被覆加工していない顆粒の全重量の重量比で約2から85%の医薬、約4から10%の結合剤及び約10から94%の担体から成ることを特徴とする第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0056】6. 被覆加工した顆粒は実質的に球形である第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0057】7. 医薬はファモチジンであることを特徴とする第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0058】8. 結合剤がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びデンプンから成る群から選ばれ、担体がラクトース、フルクトース、マンニトール、シユクロース、デキストロース、糖剤用の砂糖、マルトデキストリン及びその混合物から成る群か

ら選ばれる第5項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0059】9. 担体が付加的に微結晶性のセルロースから成ることを特徴とする第1項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0060】10. 剤皮がセルロースアセテート：ポリビニルピロリドン 80:20のポリマー混合物から成ることを特徴とする第4項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0061】11. 錠剤が付加的に製薬学的賦形剤から成ることを特徴とする第8項記載の咀嚼可能な錠剤。

【0062】12. ファモチジン、ポリビニルピロリドン及びラクトースから成ることを特徴とする回転造粒組成物。

【0063】13. 回転造粒組成物の全重量に対する重量比でファモチジンは約2から約85%であり、ポリビニルピロリドンは約4から約10%でありそしてラクトースは約10から約94%である第12項記載の回転造粒組成物。

【0064】14. 個々の回転造粒組成物は実質的に球形である第12項記載の顆粒組成物。

【0065】15. 医薬、結合剤及び担体の回転造粒組成物を調製しセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはその両者の混合物とポリビニルピロリドンによつて医薬回転造粒組成物を被覆加工し、及び被覆加工した医薬回転造粒組成物を賦形剤と共に圧縮し咀嚼可能な錠剤を形成する工程から成ることを特徴とする咀嚼可能な医薬錠剤を調製する方法。

【0066】16. 剤皮混合物の重量比がセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはそれらの混合物：ポリビニルピロリドン約95:5から60:40の範囲にある第15項記載の方法。

【0067】17. ポリマー剤皮が約80:20混合のセルロースアセテート：ポリビニルピロリドンから成り、被覆加工した回転造粒組成物の全重量に対する重量比で約5から20%であることを特徴とする第16項記載の方法。

【0068】18. 医薬をポリビニルピロリドン及びラクトースと共に回転造粒し、回転造粒医薬組成物を味覚遮蔽効果のある量のセルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートまたはそれらの混合物とポリビニルピロリドンによつて被覆加工することを特徴とする味覚遮蔽医薬のための方法。

【0069】19. 被覆加工される医薬がファモチジン、ロベルアミド、シメチジン、ラニチジン、それらの塩及びそれらの混合物から成る群から選ばれる第18項記載の方法。

【0070】20. 医薬はファモチジンである第18項

記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1はスケールは200 μ mを示し、不ぞろいな形をした生フアモチジン顆粒の顕微鏡写真の複写である。

【図2】図2はスケールは500 μ mを示し、発明に従

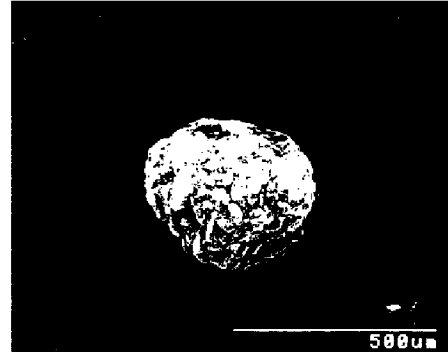
ってラクトース及びポリビニルピロリドンと回転造粒したフアモチジン顆粒の顕微鏡写真の複写である。

【図3】図3はスケールは200 μ mを示し、発明に従ってセルロースアセテート／ポリビニルピロリドンで被覆加工した回転造粒物の顕微鏡写真の複写である。

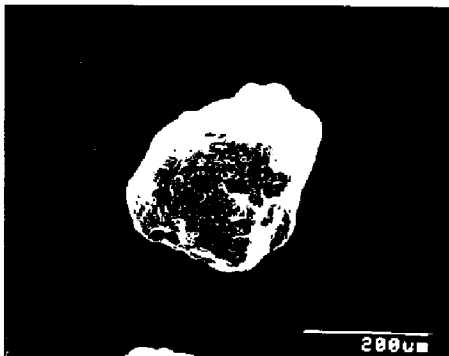
【図1】



【図2】



【図3】



【手続補正書】

【提出日】平成5年9月14日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【図面の簡単な説明】

【図1】不ぞろいな形をした生フアモチジン顆粒の粒子構造を示す図面に代わる顕微鏡写真（スケールは200 μ m）である。

【図2】本発明に従ってラクトース及びポリビニルピロリドンと回転造粒したフアモチジン顆粒の粒子構造を示

す図面に代わる顕微鏡写真（スケールは500 μ m）である。

【図3】本発明に従ってセルロースアセテート／ポリビニルピロリドンで被覆加工した回転造粒物の粒子構造を示す図面に代わる顕微鏡写真（スケールは200 μ m）である。

【手続補正2】

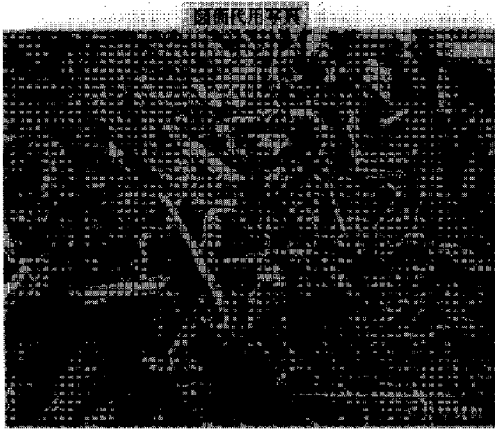
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

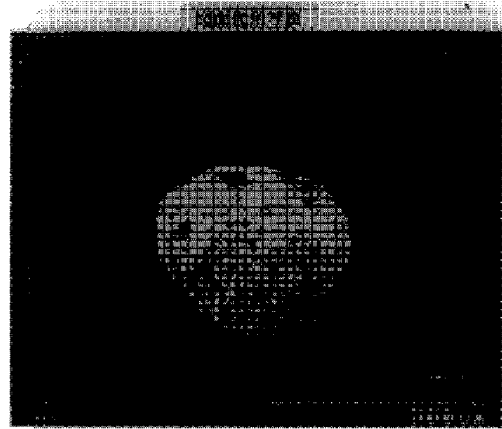
【補正方法】変更

【補正内容】

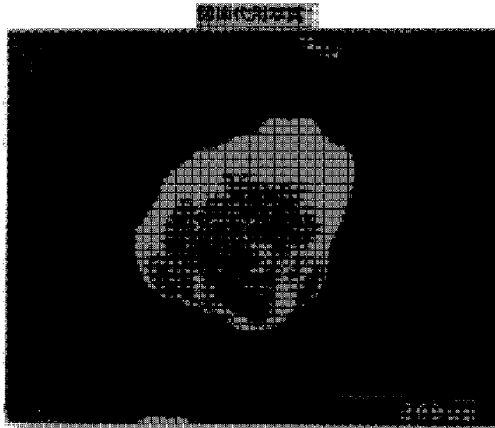
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|---|---------|-----|--|
| // A 6 1 K | 31/415 | 7431-4C | | |
| | 31/445 | 7431-4C | | |
| (72)発明者 | スーザン・エム・パピール アメリカ合衆国ペンシルベニア州19422ブ ルーベル・ウインゲートコート28 | | | (72)発明者 エリーノア・エム・フリーマン アメリカ合衆国ペンシルベニア州19401ノ リスタウン・コーマーロード18 |